

File 351] Derwent WPI 1963-2008/UD=200833
(c) 2008 The Thomson Corporation. All rights reserved.

? s pn=de 10063223

S1 1 S PN=DE 10063223

? t 1/9/1

1/9/1

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2008 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0012746624 & & Drawing available

WPI Acc no: 2002-599526/200264

XRAM Acc no: C2002-169352

Drug formulation useful e.g. for treating angina or hypertension contains thieno (2,3-d) pyrimidine derivative phosphodiesterase V inhibitor and antithrombotic agent, calcium antagonist or prostaglandin,

Patent Assignee: EGGENWEILER H (EGGE-I); EIERMANN V (EIER-I); MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H; EGGENWEILER H M; EIERMANN V

Patent Family (17 patents, 94 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 2002049650	A2	20020627	WO 2001EP13915	A	20011128	200264	B
AU 200227957	A	20020701	AU 200227957	A	20011128	200264	E
DE 10063223	A1	20020620	DE 10063223	A	20001219	200264	E
DE 10063885	A1	20020711	DE 10063885	A	20001221	200264	E
DE 10064992	A1	20020627	DE 10064992	A	20001223	200264	E
NO 200302772	A	20030618	WO 2001EP13915	A	20011128	200359	E
			NO 20032772	A	20030618		
CZ 200301754	A3	20030917	WO 2001EP13915	A	20011128	200364	E
			CZ 20031754	A	20011128		
EP 1347761	A2	20031001	EP 2001989533	A	20011128	200365	E
			WO 2001EP13915	A	20011128		
SK 200300808	A3	20031007	WO 2001EP13915	A	20011128	200369	E
			SK 2003808	A	20011128		
KR 2003059351	A	20030707	KR 2003708155	A	20030618	200377	E
BR 200116255	A	20031230	BR 200116255	A	20011128	200409	E
			WO 2001EP13915	A	20011128		
HU 200303289	A2	20040128	WO 2001EP13915	A	20011128	200415	E
			HU 20033289	A	20011128		
US 20040072846	A1	20040415	WO 2001EP13915	A	20011128	200426	E
			US 2003451118	A	20030619		

F11

JP 2004516269	W	20040603	WO 2001EP13915	A	20011128	200436	E
			JP 2002550990	A	20011128		

CN 1481242	A	20040310	CN 2001820820	A	20011128	200437	E
MX 2003005405	A1	20031101	WO 2001EP13915	A	20011128	200468	E
			MX 20035405	A	20030616		

Priority Applications (no., kind, date): DE 10063223 A 20001219; DE 10063885 A 20001221; DE 10064992 A 20001223

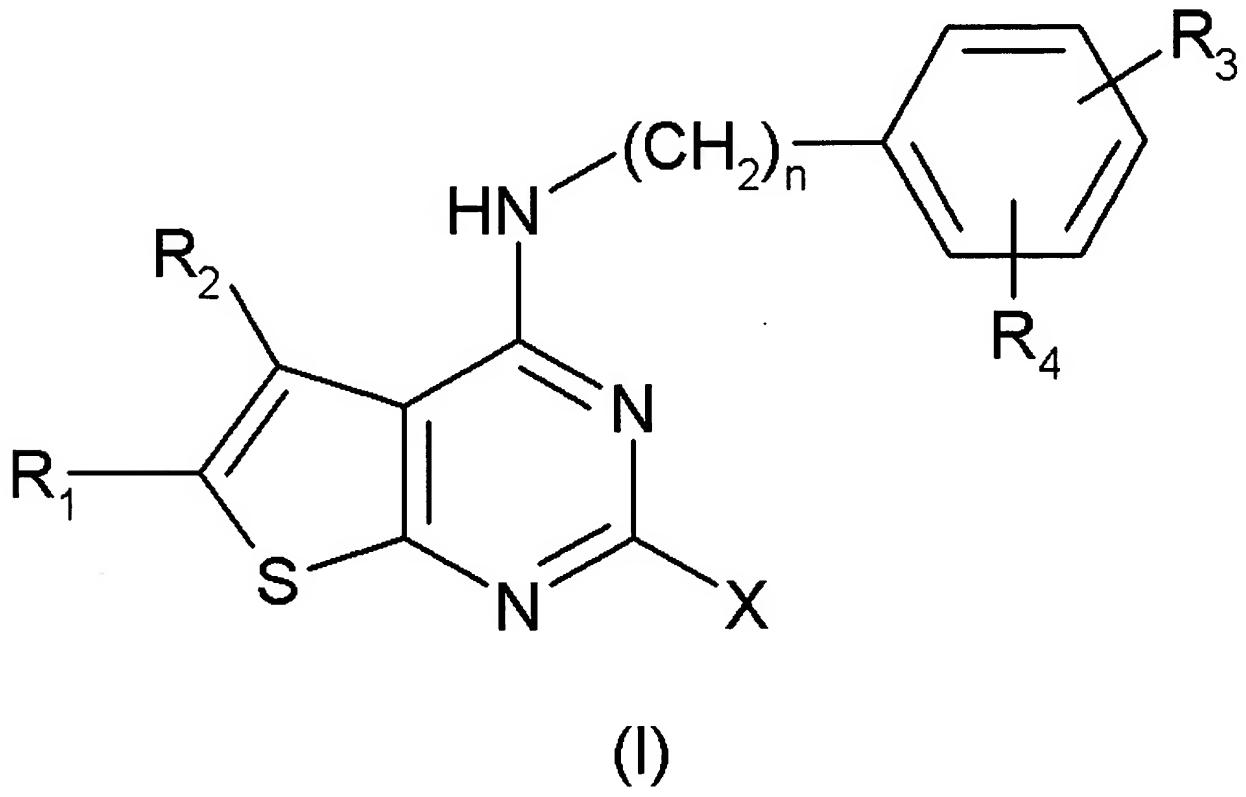
Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes		
WO 2002049650	A2	DE	96	0			
National Designated States,Original		AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW					
Regional Designated States,Original		AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW					
AU 200227957	A	EN			Based on OPI patent	WO 2002049650	
NO 200302772	A	NO			PCT Application	WO 2001EP13915	
CZ 200301754	A3	CS			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
EP 1347761	A2	DE			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
Regional Designated States,Original		AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR					
SK 200300808	A3	SK			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
BR 200116255	A	PT			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
HU 200303289	A2	HU			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
US 20040072846	A1	EN			PCT Application	WO 2001EP13915	
JP 2004516269	W	JA	172		PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
MX 2003005405	A1	ES			PCT Application	WO 2001EP13915	
					Based on OPI patent	WO 2002049650	
ZA 200305537	A	EN	99				

Alerting Abstract WO A2

NOVELTY - New pharmaceutical formulations contain a thieno (2,3-d) pyrimidine derivative PDE V inhibitor (I) and an antithrombotic agent (II), a calcium antagonist (III) or a prostaglandin or its derivative (IV).

DESCRIPTION - New pharmaceutical formulations contain at least one of thieno (2,3-d) pyrimidine derivative PDE V inhibitors of formula (I) and their salts and/or solvates, and at least one antithrombotic agent (II), calcium antagonist(s) (III) or prostaglandin(s) or their derivative(s) (IV).



&

R₁, R₂= H, A or amn lo, but not both H; or

R₁ + R₂= 3-5C alkylene;

R₃, R₄= H, A, OH, OA or halo; or

R₃ + R₄= 3-5C alkylene, OCH₂CH₂, OCH₂O or OCH₂CH₂O;

X= R₅ or R₆, both monosubstituted by R₇;

R₅= 1-10C alkylene (optionally having one or two CH₂ groups replaced by CH=CH) or -C₆H₄-(CH₂)_m-;

R₆= 6-12C cycloalkylalkylene;

R₇= COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ or CN;

A= 1-6C alkyl;

m= 1 or 2; and

n= 0-3.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

1. the use of 5-(4-(3-chloro-4-methoxy-benzylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-(1)-benzothieno (2,3-d) pyrimidin-2-yl)-valeric acid (Ia) as the ethanolamine salt for the production of a medicament for treating pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency; and
2. kits including (Ia) ethanolamine salt and (II), (III) or (IV) in separate packaging.

ACTIVITY - Antianginal; hypotensive; cardiant; antiarteriosclerotic; vasotropic; cerebroprotective; antiinflammatory; antiasthmatic; antiallergic; ophthalmological; cytostatic; nephrotropic; hepatotropic.

MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase V (PDE V) inhibitor.

USE - The formulations are used in the production of medicaments for treating angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale, right cardiac insufficiency, atherosclerosis, reduced cardiovascular patency conditions, peripheral vascular disease, stroke, bronchitis, allergic or chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, renal insufficiency, liver cirrhosis or female sexual dysfunction; 5-(4-(3-chloro-4-methoxy-benzylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-(1)-benzothieno (2,3-d) pyrimidin-2-yl)-valeric acid (Ia) as the ethanolamine salt is used for the production of a medicament for treating pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency; (all claimed).

ADVANTAGE - The formulations are more effective than prior art medicaments for the same purposes.

Technology Focus

PHARMACEUTICALS - Preferred Components: (I) is (Ia) ethanolamine salt. (II) is a vitamin K antagonist (specifically dicumarol, phenindione, warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, ethyl-biscoumacetate, clorindione, diphenadione or tioclomarol), a heparin compound (specifically heparin, antithrombin III, dalteparin, enoparin, nadroparin, pamaparin, reviparin, danaparoid, tinzaparin or sulodexide), a thrombocyte aggregation inhibitor (specifically diltazole, cloricromen, picotamide, clopidogrel, ticlopidine, acetylsalicylic acid, dipyridamole, calcium carbassalate, epoprostenol, indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, alopiprant or intrifiban), an enzyme (specifically streptokinase, alteplase, anistreplase, urokinase, fibrinolysin, brinase, reteplase or saruplase) a factor Xa or Factor VIIa inhibitor, a blood platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa antagonist or another antithrombotic agent (specifically defibrotide, desirudin or lepirudin). (III) is a selective calcium antagonist, specifically a dihydropyridine derivative (especially amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, bamidipine or lercanidipine), a phenylalkylamine derivative (especially verapamil or gallopamil), a benzothiazepine derivative (especially diltiazem) or another selective calcium antagonist (especially mibepradil); or a non-selective calcium antagonist (specifically fendiline, bepridil, lidoflazine or perhexiline). (IV) is alprostadil (PGE₁), dinoprost (PGF₂), dinoprostone (PGE₂), epoprostenol sodium (PGI₂; prostacyclin sodium), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulprostane, carboprost thromethamine, dinoprostost thromethamin, lipoprost, metenoprost or tiaprost.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: DRUG; FORMULATION; USEFUL; TREAT; ANGINA; HYPERTENSIVE; CONTAIN; THIENO; PYRIMIDINE; DERIVATIVE; PHOSPHODIESTERASE; INHIBIT; ANTITHROMBOTIC; AGENT; CALCIUM; ANTAGONIST; PROSTAGLANDIN

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date

A61K-031/519; A61K-045/06		Main		"Version 7"
A61K-0031/519	A	I	R	20060101
A61K-0045/06	A	I	R	20060101
A61P-0001/04	A	I	L	20060101
A61P-0001/16	A	I	L	20060101
A61P-0011/00	A	I	L	20060101
A61P-0011/02	A	I	L	20060101
A61P-0011/06	A	I	L	20060101
A61P-0013/12	A	I	L	20060101
A61P-0015/08	A	I	L	20060101
A61P-0015/10	A	I		20060101
A61P-0027/06	A	I	L	20060101
A61P-0029/00	A	I	L	20060101
A61P-0003/14	A	I	L	20060101
A61P-0031/04	A	I	L	20060101
A61P-0035/00	A	I	L	20060101
A61P-0037/08	A	I	L	20060101
A61P-0043/00	A	I	L	20060101
A61P-0007/02	A	I	L	20060101
A61P-0009/00	A	I	L	20060101
A61P-0009/04	A	I	L	20060101
A61P-0009/08	A	I		20060101
A61P-0009/10	A	I	L	20060101
A61P-0009/12	A	I	L	20060101
A61P-0009/14	A	I	L	20060101
A61K-0031/519	C	I		20060101
A61K-0045/00	C	I		20060101
A61P-0001/00	C	I	L	20060101
A61P-0011/00	C	I	L	20060101
A61P-0013/00	C	I	L	20060101
A61P-0015/00	C	I		20060101
A61P-0027/00	C	I	L	20060101
A61P-0029/00	C	I	L	20060101
A61P-0003/00	C	I	L	20060101
A61P-0031/00	C	I	L	20060101
A61P-0035/00	C	I	L	20060101
A61P-0037/00	C	I	L	20060101
A61P-0043/00	C	I	L	20060101
A61P-0007/00	C	I	L	20060101
A61P-0009/00	C	I		20060101

US Classification, Issued: 514260.1

File Segment: CPI

DWPI Class: B02; B04; B05; D16

Manual Codes (CPI/A-N): B06-F03; B06-F05; B14-E10C; B14-F01B; B14-F01D; B14-F02B; B14-F02D; B14-F07
; B14-G02A; B14-H01; B14-K01; B14-K01A; B14-N03; B14-N10; B14-N12; B14-P02; D05-C03; D05-H01

Chemical Indexing

Derwent Registry Numbers: 0034-U; 0159-U; 0264-U; 0487-U; 1233-U; 1361-U; 1867-U; 1879-U

Chemical Fragment Codes (M1) :

01 M905 M904 M910 C316 J0 J011 J111 K0 K3 K340 K4 K421 M423 M431 M782
P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R01867-K
R01867-M R01867-T R17645-K R17645-M R17645-T 134012-U 96796-K 96796-M
96796-T 96796-U 96799-U
02 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA02HD-K RA02HD-M RA02HD-T 87569-K 87569-M 87569-T
03 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA5YFL-K RA5YFL-M RA5YFL-T 92259-K 92259-M 92259-T
04 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA7ZOR-K RA7ZOR-M RA7ZOR-T 148943-K 148943-M 148943-T
05 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA6BPX-K RA6BPX-M RA6BPX-T 105547-K 105547-M 105547-T
06 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA2MBE-K RA2MBE-M RA2MBE-T 123395-K 123395-M 123395-T
07 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA2II5-K RA2II5-M RA2II5-T 173313-K 173313-M 173313-T
08 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA0TJA-K RA0TJA-M RA0TJA-T 108097-K 108097-M 108097-T
09 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA00GC-K RA00GC-M RA00GC-T 184598-K 184598-M 184598-T
10 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA02AH-K RA02AH-M RA02AH-T 107856-K 107856-M 107856-T
11 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA0VJ3-K RA0VJ3-M RA0VJ3-T 111065-K 111065-M 111065-T
12 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA3GNU-K RA3GNU-M RA3GNU-T 87487-K 87487-M 87487-T
13 M905 M904 M910 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 R01879-K R01879-M R01879-T 109946-K 109946-M
109946-T 109946-U
14 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA0TN7-K RA0TN7-M RA0TN7-T 95143-K 95143-M 95143-T
15 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA7TCN-K RA7TCN-M RA7TCN-T 89214-K 89214-M 89214-T
16 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA462N-K RA462N-M RA462N-T 105505-K 105505-M 105505-T
17 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA3GNT-K RA3GNT-M RA3GNT-T 106567-K 106567-M 106567-T
18 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA0X86-K RA0X86-M RA0X86-T 92443-K 92443-M 92443-T
19 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA2MB4-K RA2MB4-M RA2MB4-T 135620-K 135620-M 135620-T
20 M905 M423 M431 M782 P431 P522 P526 P528 P625 P633 P714 P721 P723 P814
P820 P922 RA43WH-K RA43WH-M RA43WH-T 158438-K 158438-M 158438-T

Chemical Fragment Codes (M2) :

21 M905 M904 M910 D014 D019 D120 D199 J5 J523 L9 L942 L999 M1 M126 M132
M280 M311 M321 M342 M412 M431 M512 M520 M530 M540 M782 P431 P522 P526
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R00264-K R00264-M R00264-T
129527-K 129527-M 129527-T 129527-U

22 M905 M904 G010 G036 G111 G212 J5 J562 M1 M113 M280 M320 M414 M431 M510
M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820
P922 R07337-K R07337-M R07337-T 37766-K 37766-M 37766-T

23 M905 M904 M910 D014 D120 G010 G100 J5 J522 J581 L9 L942 M1 M123 M132
M210 M211 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M372 M391 M412 M431 M511 M520
M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922
R00487-K R00487-M R00487-T R14664-K R14664-M R14664-T 156531-U 36645-K
36645-M 36645-T 36645-U

24 M905 M904 D014 D120 G010 G100 H4 H401 H421 H8 J5 J521 L9 L942 M1 M123
M132 M280 M313 M321 M331 M340 M342 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782
P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R01253-K
R01253-M R01253-T 103848-K 103848-M 103848-T

25 M905 M904 D014 D120 G013 G100 H3 H341 H4 H401 H421 H8 J5 J521 J581 L9
L942 M1 M123 M132 M210 M211 M262 M281 M312 M321 M332 M343 M372 M391
M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 RA4FNO-K RA4FNO-M RA4FNO-T 86318-K 86318-M 86318-T

26 M905 M904 D014 D019 D120 D199 H4 H402 H422 H8 J0 J011 J2 J271 J5 J522
L9 L942 L999 M1 M126 M132 M210 M212 M272 M281 M311 M321 M343 M372 M391
M412 M431 M512 M520 M530 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 RA7TCI-K RA7TCI-M RA7TCI-T 94614-K 94614-M 94614-T

27 M905 M904 G013 G036 G111 G212 H6 H602 H641 J5 J562 M1 M113 M280 M320
M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 RA7TCJ-K RA7TCJ-M RA7TCJ-T 91353-K 91353-M 91353-T

28 M905 M904 G010 G019 G036 G112 G212 J5 J562 J581 M1 M121 M123 M129 M132
M135 M139 M150 M280 M311 M321 M343 M372 M391 M414 M431 M510 M520 M533
M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922
R09870-K R09870-M R09870-T R10920-K R10920-M R10920-T 93446-K 93446-M
93446-T

29 M905 M904 D014 D023 D120 H1 H103 H181 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J011
J2 J271 J5 J521 L9 L942 M210 M211 M212 M240 M272 M273 M281 M282 M311
M312 M321 M332 M342 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M530 M540
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA2ZQS-K
RA2ZQS-M RA2ZQS-T 91349-K 91349-M 91349-T

30 M905 M904 F013 F019 F431 F499 G015 G100 H5 H541 H8 J0 J012 J3 J332
M210 M211 M272 M281 M311 M322 M342 M373 M392 M413 M431 M510 M522 M531
M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922
RA4E7F-K RA4E7F-M RA4E7F-T 103997-K 103997-M 103997-T

31 M905 M904 D012 E690 G011 G100 H1 H181 H2 H201 H6 H602 H641 M280 M311
M321 M342 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 01345 R03243-K R03243-M
R03243-T 108923-K 108923-M 108923-T

32 M905 M904 M910 G011 G100 J0 J012 J1 J131 J2 J241 M210 M211 M262 M281
M320 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714
P721 P723 P814 P820 P922 R00034-K R00034-M R00034-T R06663-K R06663-M
R06663-T 130269-U 138321-U 87874-K 87874-M 87874-T 87874-U 87878-U

33 M905 M904 M910 D013 D019 D950 F011 F019 F433 F499 H1 H103 H123 H2 H202
H4 H404 H484 H8 L9 L910 L999 M280 M312 M323 M332 M342 M383 M393 M412
M431 M511 M522 M530 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723

P814 P820 P922 01586 R00159-K R00159-M R00159-T R07523-K R07523-M
R07523-T 93507-K 93507-M 93507-T 93507-U

34 M905 M904 D011 D023 D130 H4 H402 H461 H481 H8 J0 J011 J1 J171 M280
M314 M315 M321 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M530
M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 01010
R03935-K R03935-M R03935-T 94351-K 94351-M 94351-T

35 M905 M904 D013 D611 G013 G100 H2 H211 J0 J011 J1 J171 J5 J521 L9 L941
M280 M313 M321 M331 M340 M342 M372 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA7TCL-K
RA7TCL-M RA7TCL-T 97778-K 97778-M 97778-T

36 M905 M904 G032 G033 G630 H4 H402 H461 H481 H7 H720 H721 H731 H8 J0
J011 J1 J171 M280 M314 M316 M321 M333 M341 M342 M343 M372 M373 M391
M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 R06894-K R06894-M R06894-T 97700-K 97700-M 97700-T

37 M905 M904 C316 F014 F433 G013 G100 H5 H541 H8 J0 J011 J1 J171 K0 K3
K353 M210 M214 M231 M271 M281 M312 M314 M321 M332 M342 M343 M349 M371
M373 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633
P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0KVH-K RA0KVH-M RA0KVH-T 99028-K
99028-M 99028-T

38 M905 M904 F000 F432 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 P431

P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA1KNF-K RA1KNF-M
RA1KNF-T 180947-K 180947-M 180947-T

39 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G014 G100 H6 H602 H608 H642 J0
J012 J2 J212 M1 M113 M210 M211 M212 M240 M272 M282 M320 M413 M431 M510
M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820
P922 R04820-K R04820-M R04820-T 94956-K 94956-M 94956-T

40 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G010 G012 G100 H1 H103 H181 H3
H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M210 M211 M240 M272 M273 M281 M282 M311
M312 M321 M332 M342 M373 M383 M391 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782
P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R06632-K
R06632-M R06632-T R16354-K R16354-M R16354-T 44586-K 44586-M 44586-T

41 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G011 G100 H3 H341 J0 J012 J2
J212 M1 M113 M210 M211 M272 M282 M320 M413 M431 M510 M521 M531 M540
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R03027-K
R03027-M R03027-T R11668-K R11668-M R11668-T 6754-K 6754-M 6754-T

42 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G012 G100 H3 H341 J0 J012 J2
J212 M1 M113 M210 M211 M212 M240 M272 M282 M320 M413 M431 M510 M521
M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922
R07654-K R07654-M R07654-T 72610-K 72610-M 72610-T

43 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G013 G100 H7 H721 J0 J013 J2
J212 J271 M1 M113 M210 M211 M212 M214 M233 M240 M272 M282 M283 M312
M321 M331 M340 M342 M372 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431
P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R23239-K R23239-M
R23239-T 99078-K 99078-M 99078-T

44 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G012 G100 H3 H341 J0 J012 J2
J212 K0 L1 L142 M1 M113 M210 M211 M213 M232 M240 M272 M281 M282 M320
M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 R06599-K R06599-M R06599-T 102034-K 102034-M
102034-T

45 M905 M904 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F432 F553 G010 G012 G019

G100 H1 H182 H2 H202 H3 H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M121 M129 M132
M139 M150 M210 M211 M240 M272 M281 M282 M311 M312 M321 M332 M342 M343
M373 M383 M391 M413 M431 M510 M522 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528
P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0S56-K RA0S56-M RA0S56-T 100071-K
100071-M 100071-T

46 M905 M904 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G010 G012 G019 G100 H1 H103
H181 H3 H341 J0 J012 J2 J212 M1 M113 M121 M132 M150 M210 M211 M240
M272 M273 M281 M282 M313 M314 M321 M332 M333 M342 M343 M373 M383 M391
M413 M431 M510 M521 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 RA0PP1-K RA0PP1-M RA0PP1-T 100114-K 100114-M
100114-T

47 M905 M904 G015 G019 G100 H1 H103 H181 H5 H543 H8 K0 L1 L145 M210 M211
M272 M273 M281 M283 M312 M315 M321 M332 M333 M342 M343 M371 M373 M391
M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
P723 P814 P820 P922 R06414-K R06414-M R06414-T R11669-K R11669-M
R11669-T 110073-K 110073-M 110073-T

48 M905 M904 D012 D711 G021 G033 G038 G222 H1 H103 H181 H5 H581 H6 H601
H641 H8 J0 J011 J2 J261 M210 M211 M213 M232 M240 M272 M273 M281 M311
M312 M313 M321 M332 M342 M349 M373 M381 M391 M392 M412 M431 M511 M520
M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922
RA00K0-K RA00K0-M RA00K0-T 117385-K 117385-M 117385-T

49 M905 M904 G010 G019 G100 H1 H102 H181 M1 M121 M132 M150 M280 M312 M313
M321 M331 M332 M340 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M533 M540
M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R15911-K
R15911-M R15911-T 94994-K 94994-M 94994-T

50 M905 M904 F011 F423 G010 G019 G100 H1 H103 H141 H181 H2 H201 H5 H581
H8 M210 M214 M232 M272 M281 M311 M315 M321 M332 M342 M343 M373 M383
M391 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714
P721 P723 P814 P820 P922 R10152-K R10152-M R10152-T R15936-K R15936-M
R15936-T 88718-K 88718-M 88718-T

51 M905 M904 F011 F014 F553 G013 G014 G019 G100 H1 H182 H2 H202 H6 H601
H608 H642 J0 J011 J3 J341 M1 M121 M129 M132 M139 M150 M210 M211 M240
M282 M311 M314 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M413 M431 M510
M521 M533 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820
P922 R09425-K R09425-M R09425-T R13692-K R13692-M R13692-T 99410-K
99410-M 99410-T

52 M905 M904 F012 F433 G030 G039 G563 G599 M1 M126 M129 M132 M135 M280
M312 M321 M332 M343 M413 M431 M510 M521 M530 M542 M782 P431 P522 P526
P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 R10154-K R10154-M R10154-T
R15928-K R15928-M R15928-T 103643-K 103643-M 103643-T

53 M905 M904 M910 G037 G553 H4 H403 H462 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J1 J171
M280 M315 M322 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530
M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922

R01361-K R01361-M R01361-T 93389-K 93389-M 93389-T 93389-U

54 M905 M904 M910 G037 G553 H4 H402 H461 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J1 J171
J5 J561 M280 M315 M322 M331 M332 M342 M372 M373 M391 M415 M431 M510
M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820
P922 R01233-K R01233-M R01233-T 93390-K 93390-M 93390-T 93390-U

55 M905 M904 G037 G553 H4 H402 H461 H481 H7 H722 H8 J0 J011 J2 J271 J5

J561 M210 M211 M272 M281 M315 M316 M321 M332 M333 M342 M372 M373 M391
 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721
 P723 P814 P820 P922 RA0DVX-K RA0DVX-M RA0DVX-T 95996-K 95996-M 95996-T
 56 M905 M904 G010 G037 G111 G553 H4 H403 H462 H481 H7 H721 H8 J0 J011 J2
 J271 M1 M123 M135 M210 M213 M232 M272 M281 M315 M322 M332 M342 M343
 M372 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M541 M782 P431 P522 P526 P528
 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA01PF-K RA01PF-M RA01PF-T 99169-K
 99169-M 99169-T
 57 M905 M904 C316 G010 G037 G111 G553 H4 H402 H461 H481 H5 H541 H7 H722
 H8 J0 J011 J3 J371 J5 J561 K0 K3 K351 M210 M211 M271 M281 M314 M315
 M321 M332 M342 M343 M372 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M541 M782
 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA0DVY-K
 RA0DVY-M RA0DVY-T 108105-K 108105-M 108105-T
 58 M905 M904 F013 F211 G037 G553 H4 H403 H462 H481 H5 H521 H7 H722 H8 J0
 J011 J1 J171 M280 M314 M315 M321 M332 M342 M343 M372 M373 M391 M413
 M431 M510 M521 M530 M541 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723
 P814 P820 P922 RA01PE-K RA01PE-M RA01PE-T 108904-K 108904-M 108904-T
 59 M905 M904 D014 D120 F012 F015 F211 G013 G100 H4 H402 H421 H481 H6 H602
 H608 H621 H641 H8 J5 J521 L9 L942 M1 M123 M126 M129 M132 M135 M280
 M313 M321 M332 M344 M373 M391 M412 M431 M511 M521 M531 M540 M782 P431
 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723 P814 P820 P922 RA6PPI-K RA6PPI-M
 RA6PPI-T 108981-K 108981-M 108981-T
 60 M905 M904 D013 E850 G015 G100 H1 H102 H121 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0
 J011 J1 J171 L943 M210 M211 M272 M281 M311 M314 M321 M332 M342 M372
 M373 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633
 P714 P721 P723 P814 P820 P922 40103 RA7ZQ8-K RA7ZQ8-M RA7ZQ8-T
 586054-K 586054-M 586054-T
 61 M905 M904 D011 D012 D013 D019 D021 D022 D100 D140 D150 E720 E850 G001
 G002 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G019 G020 G021 G022 G029 G040
 G100 G111 G212 G221 G223 H1 H102 H103 H121 H141 H401 H402 H441 H442
 H541 H542 H600 H608 H609 H621 H622 H641 H642 J011 J131 J171 J231 J271
 J331 J371 L143 L145 L943 M123 M125 M129 M132 M135 M143 M210 M211 M212
 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233
 M240 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320
 M321 M322 M331 M332 M333 M340 M342 M372 M373 M391 M412 M431 M511 M512
 M520 M530 M531 M532 M540 M782 P431 P522 P526 P528 P633 P714 P721 P723
 P814 P820 P922 01340 01662 40103 41051 41052 0071-89101-K 0071-89101-M
 0071-89101-T

Ring Index Numbers: (Linked) 01345; 01586; 01010; 40103; 01340; 01662; 40103; 41051; 41052
 Specific Compound Numbers: R01867-K; R01867-M; R01867-T; R17645-K; R17645-M; R17645-T; RA02HD-K;
 RA02HD-M; RA02HD-T; RA5YFL-K; RA5YFL-M; RA5YFL-T; RA7ZOR-K; RA7ZOR-M; RA7ZOR-T;
 RA6BPX-K; RA6BPX-M; RA6BPX-T; RA2MBE-K; RA2MBE-M; RA2MBE-T; RA2II5-K; RA2II5-M; RA2II5-T;
 RA0TJA-K; RA0TJA-M; RA0TJA-T; RA00GC-K; RA00GC-M; RA00GC-T; RA02AH-K; RA02AH-M;
 RA02AH-T; RA0VJ3-K; RA0VJ3-M; RA0VJ3-T; RA3GNU-K; RA3GNU-M; RA3GNU-T; R01879-K; R01879-M;
 R01879-T; RA0TN7-K; RA0TN7-M; RA0TN7-T; RA7TCN-K; RA7TCN-M; RA7TCN-T; RA462N-K;
 RA462N-M; RA462N-T; RA3GNT-K; RA3GNT-M; RA3GNT-T; RA0X86-K; RA0X86-M; RA0X86-T;
 RA2MB4-K; RA2MB4-M; RA2MB4-T; RA43WH-K; RA43WH-M; RA43WH-T; R00264-K; R00264-M; R00264-

T; R07337-K; R07337-M; R07337-T; R00487-K; R00487-M; R00487-T; R14664-K; R14664-M; R14664-T; R01253-K; R01253-M; R01253-T; RA4FNO-K; RA4FNO-M; RA4FNO-T; RA7TCI-K; RA7TCI-M; RA7TCI-T; RA7TCJ-K; RA7TCJ-M; RA7TCJ-T; R09870-K; R09870-M; R09870-T; R10920-K; R10920-M; R10920-T; RA2ZQS-K; RA2ZQS-M; RA2ZQS-T; RA4E7F-K; RA4E7F-M; RA4E7F-T; R03243-K; R03243-M; R03243-T; R00034-K; R00034-M; R00034-T; R06663-K; R06663-M; R06663-T; R00159-K; R00159-M; R00159-T; R07523-K; R07523-M; R07523-T; R03935-K; R03935-M; R03935-T; RA7TCL-K; RA7TCL-M; RA7TCL-T; R06894-K; R06894-M; R06894-T; RA0KVH-K; RA0KVH-M; RA0KVH-T; RA1KNF-K; RA1KNF-M; RA1KNF-T; R04820-K; R04820-M; R04820-T; R06632-K; R06632-M; R06632-T; R16354-K; R16354-M; R16354-T; R03027-K; R03027-M; R03027-T; R11668-K; R11668-M; R11668-T; R07654-K; R07654-M; R07654-T; R23239-K; R23239-M; R23239-T; R06599-K; R06599-M; R06599-T; RA0S56-K; RA0S56-M; RA0S56-T; RA0PP1-K; RA0PP1-M; RA0PP1-T; R06414-K; R06414-M; R06414-T; R11669-K; R11669-M; R11669-T; RA00K0-K; RA00K0-M; RA00K0-T; R15911-K; R15911-M; R15911-T; R10152-K; R10152-M; R10152-T; R15936-K; R15936-M; R15936-T; R09425-K; R09425-M; R09425-T; R13692-K; R13692-M; R13692-T; R10154-K; R10154-M; R10154-T; R15928-K; R15928-M; R15928-T; R01361-K; R01361-M; R01361-T; R01233-K; R01233-M; R01233-T; RA0DVX-K; RA0DVX-M; RA0DVX-T; RA01PF-K; RA01PF-M; RA01PF-T; RA0DVY-K; RA0DVY-M; RA0DVY-T; RA01PE-K; RA01PE-M; RA01PE-T; RA6PPI-K; RA6PPI-M; RA6PPI-T; RA7ZQ8-K; RA7ZQ8-M; RA7ZQ8-T

Generic (Markush) Compound Numbers: 0071-89101-K; 0071-89101-M; 0071-89101-T; 0071-89101-CL
Derwent Chemistry Resource Numbers: (Linked) 134012-U; 96796-K; 96796-M; 96796-T; 96796-U; 96799-U; 87569-K; 87569-M; 87569-T; 92259-K; 92259-M; 92259-T; 148943-K; 148943-M; 148943-T; 105547-K; 105547-M; 105547-T; 123395-K; 123395-M; 123395-T; 173313-K; 173313-M; 173313-T; 108097-K; 108097-M; 108097-T; 184598-K; 184598-M; 184598-T; 107856-K; 107856-M; 107856-T; 111065-K; 111065-M; 111065-T; 87487-K; 87487-M; 87487-T; 109946-K; 109946-M; 109946-T; 109946-U; 95143-K; 95143-M; 95143-T; 89214-K; 89214-M; 89214-T; 105505-K; 105505-M; 105505-T; 106567-K; 106567-M; 106567-T; 92443-K; 92443-M; 92443-T; 135620-K; 135620-M; 135620-T; 158438-K; 158438-M; 158438-T; 129527-K; 129527-M; 129527-T; 129527-U; 37766-K; 37766-M; 37766-T; 156531-U; 36645-K; 36645-M; 36645-T; 36645-U; 103848-K; 103848-M; 103848-T; 86318-K; 86318-M; 86318-T; 94614-K; 94614-M; 94614-T; 91353-K; 91353-M; 91353-T; 93446-K; 93446-M; 93446-T; 91349-K; 91349-M; 91349-T; 103997-K; 103997-M; 103997-T; 108923-K; 108923-M; 108923-T; 130269-U; 138321-U; 87874-K; 87874-M; 87874-T; 87874-U; 87878-U; 93507-K; 93507-M; 93507-T; 93507-U; 94351-K; 94351-M; 94351-T; 97778-K; 97778-M; 97778-T; 97700-K; 97700-M; 97700-T; 99028-K; 99028-M; 99028-T; 180947-K; 180947-M; 180947-T; 94956-K; 94956-M; 94956-T; 44586-K; 44586-M; 44586-T; 6754-K; 6754-M; 6754-T; 72610-K; 72610-M; 72610-T; 99078-K; 99078-M; 99078-T; 102034-K; 102034-M; 102034-T; 100071-K; 100071-M; 100071-T; 100114-K; 100114-M; 100114-T; 110073-K; 110073-M; 110073-T; 117385-K; 117385-M; 117385-T; 94994-K; 94994-M; 94994-T; 88718-K; 88718-M; 88718-T; 99410-K; 99410-M; 99410-T; 103643-K; 103643-M; 103643-T; 93389-K; 93389-M; 93389-T; 93389-U; 93390-K; 93390-M; 93390-T; 93390-U; 95996-K; 95996-M; 95996-T; 99169-K; 99169-M; 99169-T; 108105-K; 108105-M; 108105-T; 108904-K; 108904-M; 108904-T; 108981-K; 108981-M; 108981-T; 586054-K; 586054-M; 586054-T; 96796-CL; 87569-CL; 92259-CL; 148943-CL; 105547-CL; 123395-CL; 173313-CL; 108097-CL; 184598-CL; 107856-CL; 111065-CL; 87487-CL; 109946-CL; 95143-CL; 89214-CL; 105505-CL; 106567-CL; 92443-CL; 135620-CL; 158438-CL; 129527-CL; 37766-CL; 36645-CL; 103848-CL; 86318-CL; 94614-CL; 91353-CL; 93446-CL; 91349-CL; 103997-CL; 108923-CL; 87874-CL; 93507-CL; 94351-CL; 97778-CL; 97700-CL; 99028-CL; 180947-CL; 94956-CL; 44586-CL; 6754-CL; 72610-CL; 99078-CL; 102034-CL; 100071-CL; 100114-CL; 110073-CL; 117385-CL; 94994-CL; 88718-CL; 99410-CL; 103643-CL; 93389-CL; 93390-CL; 95996-CL; 99169-CL; 108105-CL; 108904-CL; 108981-CL; 586054-CL
(Unlinked) 109946-U; 129527-U; 130269-U; 134012-U; 138321-U; 156531-U; 36645-U; 87874-U; 87878-U; 93389-U; 93390-U; 93507-U; 96796-U; 96799-U

Key Word Indexing

1 96796-CL 87569-CL 92259-CL 148943-CL 105547-CL 123395-CL 173313-CL
108097-CL 184598-CL 107856-CL 111065-CL 87487-CL 109946-CL 95143-CL
89214-CL 105505-CL 106567-CL 92443-CL 135620-CL 158438-CL 129527-CL
37766-CL 36645-CL 103848-CL 86318-CL 94614-CL 91353-CL 93446-CL
91349-CL 103997-CL 108923-CL 87874-CL 93507-CL 94351-CL 97778-CL
97700-CL 99028-CL 180947-CL 94956-CL 44586-CL 6754-CL 72610-CL 99078-CL
102034-CL 100071-CL 100114-CL 110073-CL 117385-CL 94994-CL 88718-CL
99410-CL 103643-CL 93389-CL 93390-CL 95996-CL 99169-CL 108105-CL
108904-CL 108981-CL 586054-CL 0071-89101-CL

Original Publication Data by Authority

Australia

Publication No. AU 200227957 A (Update 200264 E)

Publication Date: 20020701

Assignee: MERCK PATENT GMBH; DE (MERE)

Language: EN

Application: AU 200227957 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Brazil

Publication No. BR 200116255 A (Update 200409 E)

Publication Date: 20031230

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: PT

Application: BR 200116255 A 20011128 (Local application)

WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

China

Publication No. CN 1481242 A (Update 200437 E)

Publication Date: 20040310

Assignee: MERCK PATENT GMBH; DE (MERE)

Language: ZH

Application: CN 2001820820 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
13/12(R,I,M,JP,20060101,20051008,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20051008,A) A61P-
27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Czech Republic

Publication No. CZ 200301754 A3 (Update 200364 E)

Publication Date: 20030917

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: CS

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

CZ 20031754 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-31/519(A) A61P-39/00(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051222,A,L)

Germany

Publication No. DE 10063223 A1 (Update 200264 E)

Publication Date: 20020620

Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Antithrombotica (1)

Assignee: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

Inventor: Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt, DE

Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodermark, DE

Language: DE

Application: DE 10063223 A 20001219 (Local application)

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I[FO TIFO.0001]worin

R¹, R², R³, R⁴, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefässe, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Claim:

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

Publication No. DE 10063885 A1 (Update 200264 E)

Publication Date: 20020711

Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Calcium-Antagonisten (1)

Assignee: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

Inventor: Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodemark, DE

Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64287 Darmstadt, DE

Language: DE

Application: DE 10063885 A 20001221 (Local application)

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I[FO TIFO.0001]worin

R¹, R², R³, R⁴, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens einen Calcium-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD); Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefasse, peripheren vaskularen Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Claim:

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I [CHE 0035.0001]worin

R¹, R² jeweils unabhangig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ^= H ist, R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R³, R⁴ jeweils unabhangig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵ oder R⁶,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können, oder -C₆H₄-(CH₂)_m-,

R⁶ Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens einen Calcium-Antagonisten.

Publication No. DE 10064992 A1 (Update 200264 E)

Publication Date: 20020627

Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Prostaglandine oder Prostaglandinderivate

(1)

Assignee: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE (MERE)

Inventor: Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rodemark, DE

Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64287 Darmstadt, DE

Language: DE

Application: DE 10064992 A 20001223 (Local application)

Original IPC: A61K-31/5575(A) A61K-31/519(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20060101,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I[FO TIFO.0001]worin

R¹, R², R³, R⁴, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Corpulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefasse, peripheren vaskularen Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erktiler Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Claim:

- 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

[CHE 0036.0001]worin

R¹, R² jeweils unabhangig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ^= H ist, R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R³, R⁴ jeweils unabhangig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵ oder R⁶,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können, oder -C₆H₄-(CH₂)_m-,

R⁶ Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.

EPO

Publication No. EP 1347761 A2 (Update 200365 E)

Publication Date: 20031001

PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND THIENOPYRIMIDINE UND ANTITHROMBOTICA, CALCIUM-ANTAGONISTEN, PROSTAGLANDINE ODER PROSTAGLANDINDERIVATE

PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THIENOPYRIMIDINES AND ANTITHROMBOTICS, CALCIUM ANTAGONISTS, PROSTAGLANDINS OR PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DES THIENOPYRIMIDINES ET DES ANTITHROMBOTIQUES, DES INHIBITEURS CALCIQUES, DES PROSTAGLANDINES OU DES DERIVES DE PROSTAGLANDINE (1)

Assignee: MERCK PATENT GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

Inventor: EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE

EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodemark, DE

Language: DE

Application: EP 2001989533 A 20011128 (Local application)

WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Designated States: (Regional Original) AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR

Original IPC: A61K-31/519(A) A61P-9/08(B) A61P-15/10(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Original Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, n and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically

acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.

Hungary

Publication No. HU 200303289 A2 (Update 200415 E)

Publication Date: 20040128

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: HU

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

HU 20033289 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Japan

Publication No. JP 2004516269 W (Update 200436 E)

Publication Date: 20040603

Language: JA (172 pages)

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

JP 2002550990 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Original IPC: A61K-45/06(A) A61K-31/519(B) A61P-1/04(B) A61P-1/16(B) A61P-3/14(B) A61P-7/02(B) A61P-9/00(B) A61P-9/04(B) A61P-9/10(B) A61P-9/12(B) A61P-9/14(B) A61P-11/00(B) A61P-11/02(B) A61P-11/06(B) A61P-13/12(B) A61P-15/08(B) A61P-27/06(B) A61P-29/00(B) A61P-31/04(B) A61P-35/00(B) A61P-37/08(B) A61P-43/00(B)

Current IPC: A61K-45/06(A) A61K-31/519(B) A61P-1/04(B) A61P-1/16(B) A61P-3/14(B) A61P-7/02(B) A61P-9/00(B) A61P-9/04(B) A61P-9/10(B) A61P-9/12(B) A61P-9/14(B) A61P-11/00(B) A61P-11/02(B) A61P-11/06(B) A61P-13/12(B) A61P-15/08(B) A61P-27/06(B) A61P-29/00(B) A61P-31/04(B) A61P-35/00(B) A61P-37/08(B) A61P-43/00(B)

Korea

Publication No. KR 2003059351 A (Update 200377 E)

Publication Date: 20030707

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Language: KO

Application: KR 2003708155 A 20030618 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(A)

Mexico

Publication No. MX 2003005405 A1 (Update 200468 E)

Publication Date: 20031101

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: ES

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

MX 20035405 A 20030616 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060414,20051201,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060114,20060101,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060414,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20060101,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060114,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Norway

Publication No. NO 200302772 A (Update 200359 E)

Publication Date: 20030618

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: NO

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

NO 20032772 A 20030618 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Slovakia

Publication No. SK 200300808 A3 (Update 200369 E)

Publication Date: 20031007

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: SK

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

SK 2003808 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Related Publication: WO 2002049650 A (Based on OPI patent)

Current IPC: A61K-31/519(R,I,M,EP,20051220,20051220,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051020,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051020,A) A61P-
1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20051220,20051201,C,L) A61P-
13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
27/00(R,I,M,JP,20061008,20050101,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20061220,20050101,A,L) A61P-
29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-
7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-
9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-
9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-
9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

United States

Publication No. US 20040072846 A1 (Update 200426 E)

Publication Date: 20040415

Pharmaceutical formulation containing thienopyrimidines and antithrombotics, calcium antagonists, prostaglandins or prostaglandin derivatives

Assignee: Eggenweiler, Hans-Michael, Darmstadt, DE (EGGE-I)

Eiermann, Volker, Rodemark, DE (EIER-I)

Inventor: Eggenweiler, Hans-Michael, Darmstadt, DE

Eiermann, Volker, Rodemark, DE

Agent: MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C., 2200 CLARENDON BLVD., SUITE 1400, ARLINGTON, VA, US

Language: EN

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (PCT Application)

US 2003451118 A 20030619 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Original IPC: A61K-31/519(A)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61P-1/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-1/16(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Original US Class (main): 514260.1

Original Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, n and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.[C00001]

Claim:

1. Pharmaceutical formulation comprising at least one phosphodiesterase V inhibitor and/or physiologically acceptable salts and/or solvates thereof and at least one antithrombotic.

WIPO

Publication No. WO 2002049650 A2 (Update 200264 B)

Publication Date: 20020627

PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND THIENOPYRIMIDINE UND ANTITHROMBOTICA, CALCIUM-ANTAGONISTEN, PROSTAGLANDINE ODER PROSTAGLANDINDERIVATE

PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THIENOPYRIMIDINES AND ANTITHROMBOTICS, CALCIUM ANTAGONISTS, PROSTAGLANDINS OR PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

FORMULATION PHARMACEUTIQUE CONTENANT DES THIENOPYRIMIDINES ET DES ANTITHROMBOTIQUES, DES INHIBITEURS CALCIIQUES, DES PROSTAGLANDINES OU DES DERIVES DE PROSTAGLANDINE (1)

Assignee: (*except US*) MERCK PATENT GMBH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE (MERE)

(*only US*) EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE

(*only US*) EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodemark, DE Residence: DE Nationality: DE Inventor: EGGENWEILER, Hans-Michael, Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt, DE Residence: DE Nationality: DE

EIERMANN, Volker, Geranienstrasse 18, 63322 Rodemark, DE Residence: DE Nationality: DE

Agent: MERCK PATENT GMBH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

Language: DE (96 pages, 0 drawings)

Application: WO 2001EP13915 A 20011128 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

DE 10063885 A 20001221

DE 10064992 A 20001223

Designated States: (National Original) AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

(Regional Original) AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

Original IPC: A61K-31/519(A) A61P-9/08(B) A61P-15/10(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051001,A) A61P-

1/00(R,I,M,JP,20060108,20051220,C,L) A61P-1/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

1/16(R,I,M,JP,20051008,20051220,A,L) A61P-11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-11/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

11/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-13/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

13/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

15/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-15/10(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

27/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-27/06(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-29/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

3/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-3/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

31/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-31/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-35/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

37/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-37/08(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-43/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-

7/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,C,L) A61P-7/02(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/00(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/00(R,I,M,WO,20060101,20060521,C) A61P-

9/04(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/08(R,I,M,WO,20060101,20060521,A) A61P-

9/10(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-9/12(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L) A61P-

9/14(R,I,M,JP,20060101,20051220,A,L)

Original Abstract: Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) worin R¹, R², R³, R⁴, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und a) mindestens ein Antithromboticum oder b) mindestens einen Calcium-Antagonisten oder c) mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgangigkeit der Herzgefasse, peripheren vaskularen Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one compound of formula (I) wherein R

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.

L'invention concerne une préparation pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I), dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n et X ont la signification indiquée dans la revendication 1, ou ses sels ou solvates physiologiquement acceptables, ainsi que a) au moins un antithrombotique ou b) au moins un inhibiteur calcique ou c) au moins une prostaglandine ou un dérivé de prostaglandine, pour la production d'un médicament destiné à traiter l'angine de poitrine, l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque congestive, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cœur pulmonaire, l'insuffisance cardiaque droite, l'athérosclérose, les conditions de perméabilité réduite des vaisseaux cardiaques, les maladies vasculaires périphériques, l'accident vasculaire cérébral, la bronchite, l'asthme allergique, l'asthme chronique, la rhinite allergique, le glaucome, le syndrome du colon irritable, les tumeurs, l'insuffisance rénale, la cirrhose du foie, ainsi que les troubles sexuels féminins.

South Africa

Publication No. ZA 200305537 A (Update 200505 E)

Publication Date: 20041229

Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE)

Inventor: EGGENWEILER H

EIERMANN V

Language: EN (99 pages)

Application: ZA 20035537 A 20030717 (Local application)

Priority: DE 10063223 A 20001219

Original IPC: A61K-0/00(A) A61P-0/00(B)

Current IPC: A61K-31/519(R,A,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-31/519(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)
A61K-45/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-45/06(R,I,M,EP,20060101,20051008,A)

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 100 63 223 A 1

(51) Int. Cl. 7:

A 61 K 31/519

(71) Anmelder:

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(21) Aktenzeichen: 100 63 223.8
(22) Anmeldetag: 19. 12. 2000
(43) Offenlegungstag: 20. 6. 2002

(72) Erfinder:

Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt,
DE; Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rödermark, DE

worin
R¹, R², R³, R⁴, n und X die in Anspruch 1 angegebenen Be-
deutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenk-
liche Salze und/oder Solvate und mindestens ein Anti-
thromboticum

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, conge-
stivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pul-
monaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzin-
suffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter
Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären
Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem
Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis,
Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Nierenin-
suffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher
Sexualstörungen.

DE 100 63 223 A 1

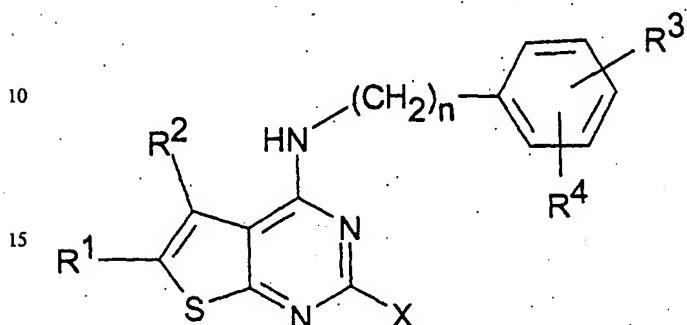
F11

DE 100 63 223 A 1

Best Available Copy Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

[0002] Die Erfindung betrifft insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



20 worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

25 -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder

-O-CH₂-CH₂-O-,

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵ oder R⁶,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder

30 -C₆H₄-(CH₂)_m-,

R⁶ Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

35 m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

[0003] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

[0004] Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem zweiten Wirkstoff sind in der WO 00/15639 beschrieben.

[0005] Die Verbindungen der Formel I sind beschrieben in WO 99/28325.

[0006] Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

[0007] Die Verwendung anderer PDE V-Hemmer ist beschrieben z. B. in der WO 94/28902.

[0008] Der Erfolg lag die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

[0009] Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der neuen Zubereitung gelöst.

[0010] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische 55 Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibition der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

[0011] Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z. B. in J. Med. Chem 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

[0012] Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z. B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfundungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50%ige Inhibition der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

[0013] Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z. B. W. J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W. J. Thompson und M. M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

[0014] Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektil Dysfunktion).

[0015] Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinen zur Behandlung von Impotenz ist z. B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Best Available Copy

[0016] Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

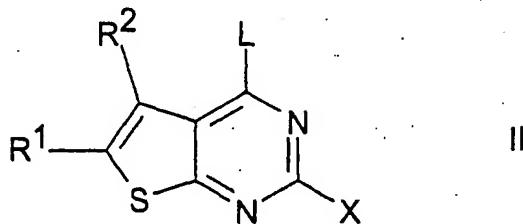
[0017] Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

[0018] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck kann nachgewiesen werden, wie von E. Braunwald beschrieben in Heart Disease 5th edition, WB Saunders Company, 1997, chapter 6: Cardiac catheterization 177-200.

[0019] Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

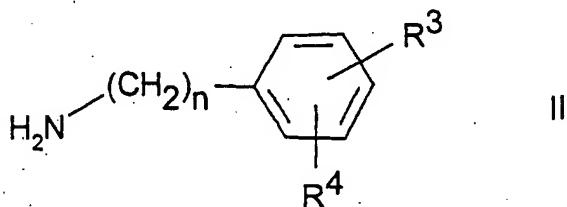
[0020] Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹, R² und X die angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel III



worin

R³, R⁴ und n die angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z. B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt
und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

[0021] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungschaft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

[0022] Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, L und n die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0023] A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

[0024] In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

[0025] X bedeutet einen einfach durch R⁷ substituierten R⁵ oder R⁶-Rest.

[0026] R⁵ bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10, vorzugsweise 1-8 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z. B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

[0027] R⁶ bedeutet ferner z. B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

[0028] R⁷ bedeutet Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen, vorzugsweise z. B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

[0029] Von den Resten R¹ und R² steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R¹ und R² auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Best Available Copy

- [0030] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.
- [0031] Die Reste R³ und R⁴ können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z. B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylenoxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z. B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.
- [0032] Der Rest R⁷ bedeutet vorzugsweise z. B. COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CONH₂, CON(CH₃)₂, CONHCH₃ oder CN.
- [0033] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.
- [0034] Unter den Begriff Antithrombotica fallen auch sogenannte Antikoagulantien und Blutplättchenaggregationshemmer (Thrombozytenaggregationshemmer).
- [0035] Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Antithromboticum und mindestens eine Verbindung der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch
- 5 in Ia
X durch COOH oder COOA substituiertes R⁵ oder R⁶ bedeuten;
- in Ib
20 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist, R³ und R⁴ zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH oder COOA, substituiertes R⁵ oder R⁶ bedeuten;
- in Ic
25 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist, R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
R³ und R⁴ zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH oder COOA substituiertes R⁵ oder R⁶,
- 30 n 1 oder 2
bedeuten;
- in Id
R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,
R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
R³ und R⁴ zusammen auch -O-CH₂-O-,
35 X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵,
R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder
-C₆H₄-CH₂-,
R⁷ COOH oder COOA,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- 40 Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 und
n 1 oder 2 bedeuten;
- in Ie
45 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,
R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
R³ und R⁴ zusammen auch -O-CH₂-O-,
X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵,
50 R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder
-C₆H₄-CH₂-,
R⁷ COOH oder COOA,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 und
55 n 1 oder 2 bedeuten.
- [0036] Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und ein Antithromboticum. Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.
- [0037] Bevorzugte Antithrombotica sind Vitamin K Antagonisten, Heparinverbindungen, Thrombozytenaggregationshemmer, Enzyme, Faktor Xa Inhibitoren, Faktor VIIa Inhibitoren und andere antithrombotische Agentien.
- 60 [0038] Bevorzugte Vitamin K Antagonisten sind ausgewählt aus der Gruppe Dicoumarol, Phenindione, Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Ethyl-biscoumacetat, Clorindione, Diphenadione, Tioclomarol.
- [0039] Bevorzugte Heparinverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Heparin, Antithrombin III, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Danaparoid, Tinzaparin, Sulodexide.
- 65 [0040] Bevorzugte Thrombozytenaggregationshemmer sind ausgewählt aus der Gruppe Ditzazole, Cloricromen, Picotamide, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetylsalicylsäure, Dipyridamole, Calcium carbassalat, Epoprostenol, Indobufen, Illoprost, Abciximab, Tirofiban, Alopiprin, Intrifiban.
- [0041] Bevorzugte Enzyme sind ausgewählt aus der Gruppe Streptokinase, Alteplase, Anistreplase, Urokinase, Fibri-

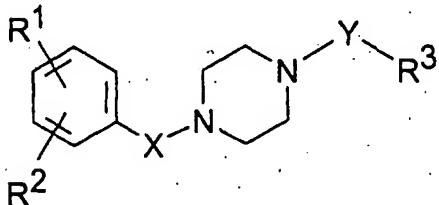
Best Available Copy

nolysin, Brinase, Reteplase, Saruplase.

[0042] Bevorzugte Antithrombotica sind weiterhin die Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

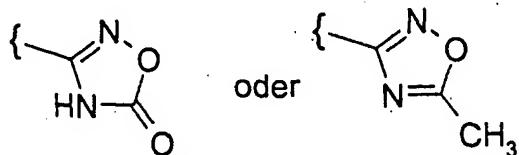
[0043] Bevorzugte Verbindungen sind z. B. beschrieben in EP 0 623 615 B1 auf Seite 2 oder in der EP 0 741 133 A2 Seite 2, Zeile 2 bis Seite 4 Zeile 56.

[0044] Bevorzugte Faktor Xa- und VIIa-Inhibitoren sind z. B.
a) die in WO 99/6751 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

R¹-C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R² H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NSO₂A, NSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

R³ A, Cycloalkyl, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nO-Ar, -[C(R⁶)₂]_nHet oder -C(R⁶)₂=C(R⁶)₂-Ar,

R⁶ H, A oder Benzyl,

X fehlt, -CO-, -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)=C(R⁶)-CO-, NR⁶CO-,

-N{[C(R⁶)₂]_n-COOR⁶} -CO- oder -C(COOR⁶)R⁶-C(R⁶)₂-CO-,

Y-C(R⁶)₂-, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONR⁶-,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR⁶-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NSO₂A, NSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

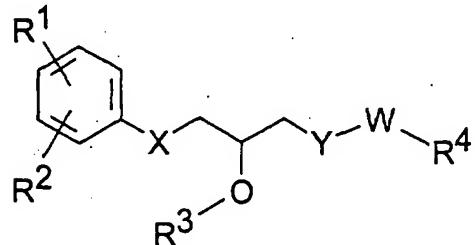
Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2

bedeuten,

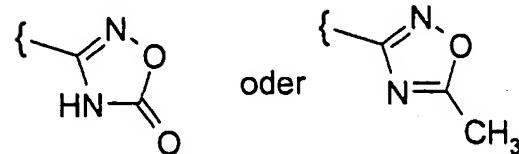
sowie deren Salze,

b) die in WO 9931092 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

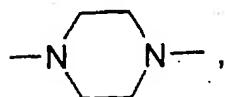
R¹-C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, CO-[C(R⁵)₂]_m-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



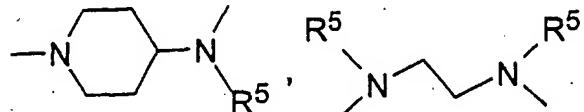
Best Available Copy

R² H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr, NSO₂A, NSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,
 R³ R⁵ oder -(C(R⁵)₂)_mCOOR⁵,
 R³ und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
 wobei R³-C=O und X N bedeutet,
 R⁴ A, Cycloalkyl, -(C(R⁵)₂)_mAr, -(C(R⁵)₂)_mHet oder -CR⁵=CR⁵-Ar,
 R⁵ H, A oder Benzyl,
 X O, NR⁵ oder CH₂,
 Y O, NR⁵, N(C(R⁵)₂)_m-Ar, N(C(R⁵)₂)_m-Het, N(C(R⁵)₂)_m-COOR⁵,

10



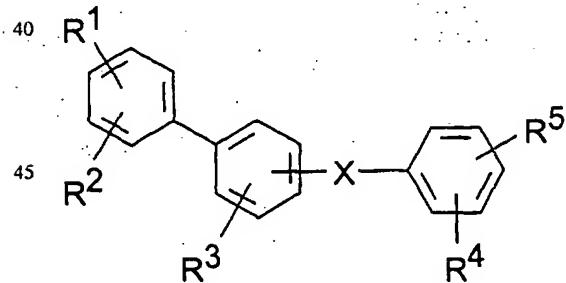
15



20

N(C(R⁵)₂)_m-CON(R⁵)₂, N(C(R⁵)₂)_m-CONR⁵Ar oder N(C(R⁵)₂)_m-CONAr₂,
 W eine Bindung, -SO₂- , -CO-, -COO- oder -CONR⁵-,
 A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr',
 25 NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr', COR⁵, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵,
 CON(R⁵)₂, COR⁵, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂,
 30 NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1, 2, 3 oder 4,
 35 n 0, 1 oder 2
 bedeuten,
 sowie deren Salze,
 c) die in WO 9957096 beschriebenen Verbindungen der Formel I

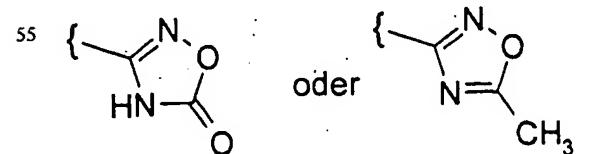
40



50

worin
 R¹, R⁴ jeweils unabhängig voneinander -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,
 NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂,

60

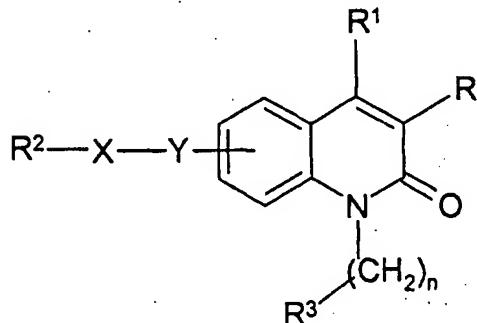


65

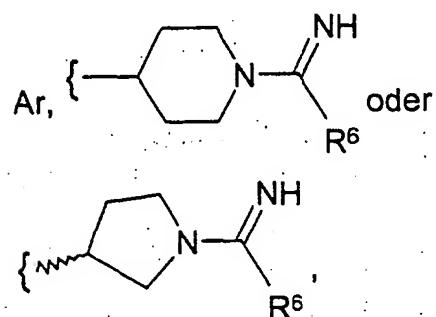
R², R³, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA, S(O)_nAr, -O-(C(R⁶)₂)_m-COOR⁶, -(C(R⁶)₂)_p-COOR⁶, -O-(C(R⁶)₂)_m-CON(R⁶)₂, -(C(R⁶)₂)_p-CON(R⁶)₂, -O-(C(R⁶)₂)_m-CONHAr oder -(C(R⁶)₂)_p-CONHAr, X-[C(R⁶)₂]_n, -CR⁶=CR⁶, -(C(R⁶)₂)_n-O-, -O-(C(R⁶)₂)_n, -COO-, -OOC-, -CONR⁶- oder -NR⁶CO-,
 R⁶ H, A oder Benzyl,
 A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁶=CR⁶-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', OR⁶, OAr', N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr',

Best Available Copy

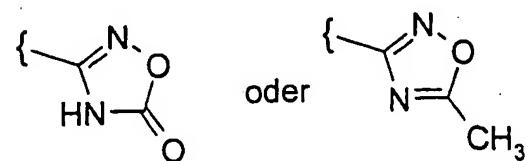
NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂,
 COR⁶ oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1 oder 2,
 m 1 oder 2,
 p 1 oder 2
 bedeuten,
 sowie deren Salze,
 d) die in WO 0012479 beschriebenen Verbindungen der Formel I



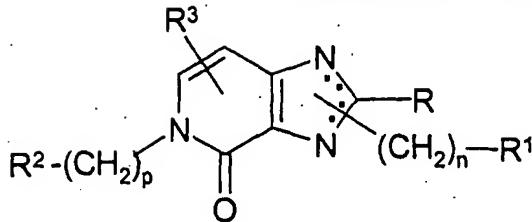
worin
 R, R¹ jeweils unabhängig voneinander H, A, -(CH₂)_m-R⁴, -(CH₂)_m-OA oder -(CH₂)_m-Ar,
 R²



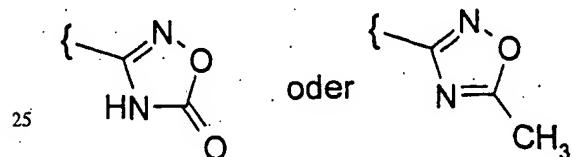
R³ Ar,
 R⁴ CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ oder C(=NH)-NH₂,
 R⁵ unsubstituiertes oder einfach durch -COA, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C=O-N=C(NH₂)₂,



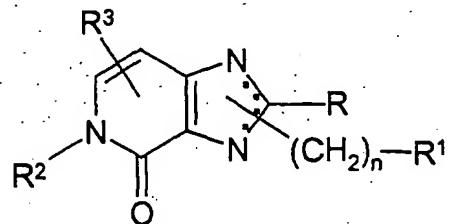
R⁶ H, A oder NH₂,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, OH, OA, Hal, CN, NO₂, CF₃,
 NH₂, NHA, NA₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-
 NHA, -(CH₂)_n-NA₂, -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHA, -O-(CH₂)_n-NA₂, -O-(CH₂)_m-O- oder R⁵ substituiertes Phenyl,
 Naphthyl oder Biphenyl,
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 X fehlt, Alkylen mit 1-4 C-Atomen oder Carbonyl,
 Y fehlt, NH, O oder S,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1 oder 2,
 n 0, 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie deren Salze,
 e) die in WO 0020416 beschriebenen Verbindungen der Formel I



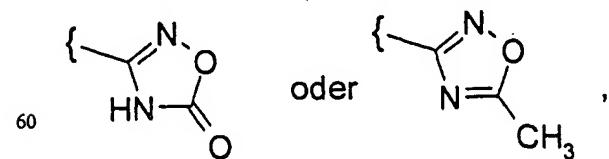
- 10 worin
 R H, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen,
 R¹ Ar,
 R² Ar',
 R³ H, R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA oder CONH₂,
 15 Ar, Ar' jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, NH₂, NHR, NR₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂, -CONHR, -CONR₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR₂, -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHR, -O-(CH₂)_n-NR₂, R⁴ oder zusammen durch -O-(CH₂)_m-O- substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
 R⁴ unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH₂ oder -NH-C(=NH)-NH₂, -C(=O)-N=C(NH₂)₂,
 20



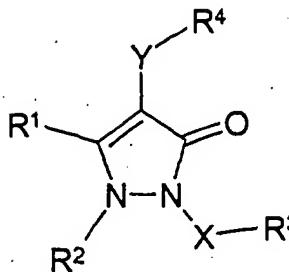
- A Alkyl mit 1–4 C-Atomen,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 30 m 1 oder 2,
 n 0, 1, 2 oder 3,
 p 0 oder 1
 bedeuten,
 sowie deren Salze,
 35 f) die in WO 0040583 beschriebenen Verbindungen der Formel I



- 45 worin
 R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3–6 C-Atomen,
 R¹ Ar,
 R² Ar',
 R³ H, R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA oder CONH₂,
 50 Ar, Ar' jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, NH₂, NHR, NR₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Benzyloxy, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂, -CONHR, -CONR₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR₂, -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHR, -O-(CH₂)_n-NR₂, R⁴ oder zusammen durch -O-(CH₂)_m-O- substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, oder durch NH₂ substituiertes Isochinolinyl,
 R⁴ unsubstituiertes oder einfach durch -COR, -COOR, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH₂ oder -NH-C(=NH)-NH₂, -C(=O)-N=C(NH₂)₂,



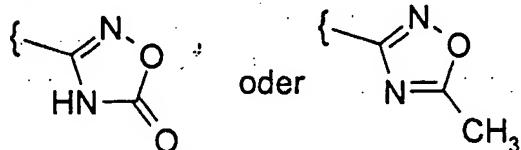
- A Alkyl mit 1–4 C-Atomen,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 65 m 1 oder 2,
 n 0 oder 1
 bedeuten,
 sowie deren Salze und Solvate,



worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, Cycloalkyl-[C(R⁷R⁷)]_n- oder Ar-[C(R⁷R⁷)]_n-,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Ar, Het, R⁵, wobei mindestens einer der beiden Reste R⁵ bedeutet,
R⁵ durch -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, Ar-[C(R⁷R⁷)]_n-CO-, COOA, OH oder durch eine konventionelle
Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂,

15



substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, die gegebenenfalls zusätzlich ein- oder zweifach durch A, Ar', Het, OR⁶,
NR⁶R⁶, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R⁶, COR⁷, CO-Ar',
SO₂NR⁶R⁶, S(O)_nAr' oder S(O)_nA substituiert sein können,
R⁶, R⁷ jeweils unabhängig voneinander H, A, CR⁷R⁷-Ar' oder CR⁷R⁷-Het,
R⁷, R⁷ jeweils unabhängig voneinander H oder A,
X, Y jeweils unabhängig voneinander (CR⁷R⁷)_n,

25

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-
Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar', Het, OR⁶, NR⁶R⁶, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr',
NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R⁶, CON⁶Ar', COR⁷, COAr', SO₂NR⁶R⁶, S(O)_nAr' oder S(O)_nA substituiertes
Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁷, NR⁷R⁷, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷,
CO-NR⁷R⁷, COR⁷, SO₂NR⁷R⁷ oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁷, NR⁷R⁷, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A,
COOR⁷, CO-NR⁷R⁷, COR⁷, SO₂NR⁷R⁷, S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

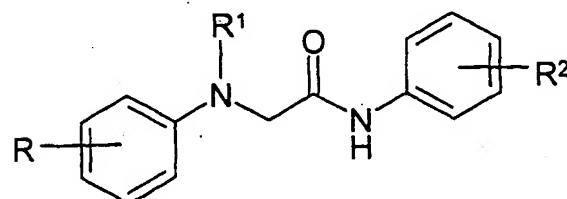
n 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

h) Verbindungen der Formel I

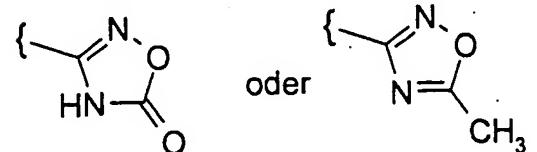
45



worin

R -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
-OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³,
COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

55

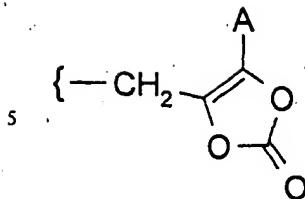


R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O-
oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,

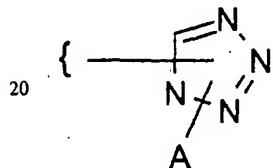
65

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

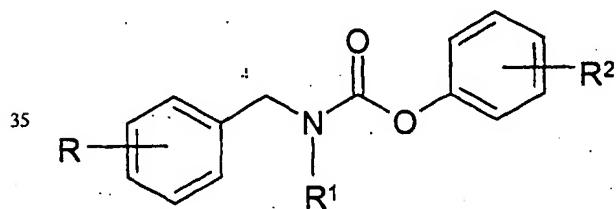
R³ -C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



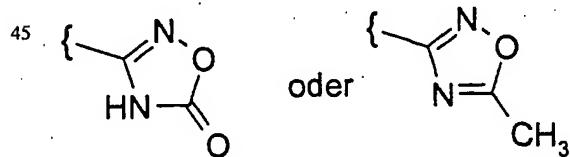
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',
 10 S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Ar'-(CH₂)_n-Ar,
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
 S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
 15 X-(CH₂)_n-Y,
 Y COOA oder



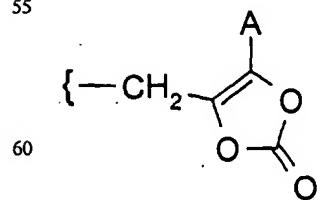
- Hal F, Cl, Br oder I,
 25 m 0 oder 1,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 p 0, 1 oder 2
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
 30 i) Verbindungen der Formel I



- 40 worin
 R -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 -OCOO(CH₂)_pNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³,
 COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

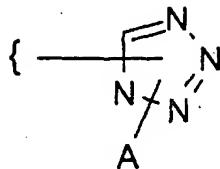


- 50 R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cycisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,
 R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,
 R³ -C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',
 S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 65 Ar'-(CH₂)_n-Ar,
 A, A' jeweils unabhängig voneinander H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, Het ei-
 nen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Ato-
 men, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

X-(CH₂)_n-Y,
Y COOA oder



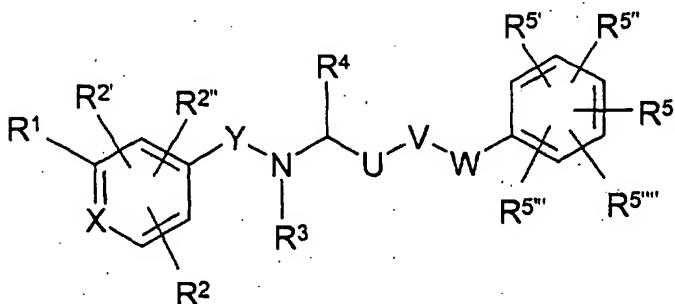
5

Hal F, Cl, Br oder I,
m 0 oder 1,
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
p 0, 1 oder 2
bedeuten,

10

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
j) Verbindungen der Formel I

15

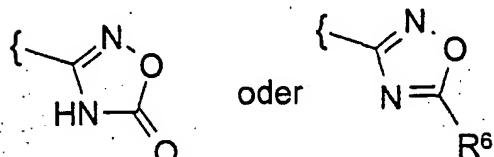


20

25

worin
R¹ H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, 30
C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-
OA, C(=NH)NHNH₂, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

30



35

R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H, A, CF₃, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂,
CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂ oder SO₂NHA,

40

R³, R⁴ zusammen (CH₂)_p, CO(CH₂)_p, COO(CH₂)_n, COOCH(A)-, COOCH(Ar)-, CONH(CH₂)_n, CH₂CH(OR⁷)-(CH₂)_n-,
CH₂-O-(CH₂)_n, CH₂-S-(CH₂)_n, CA₂-O-(CH₂)_n, CA₂-S-(CH₂)_n, CHAr-S-(CH₂)_n, (CH₂)₂NHCH₂ oder (CH₂)₂-N(R⁸)-
CH₂,

45

R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''} jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_n-Ar, Ar, Py oder R²,

R⁶ OH, A oder Ar,

50

R⁷ H, A, Ar oder Het,

R⁸ H, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂, (CH₂)_m-
CONHA, (CH₂)_m-CONA₂, A, COA, SO₂A oder SO₃H,

55

R⁹ H, A oder Benzyl,

U CO oder CH₂,

60

V NH oder CO,

W fehlt oder CO,

65

X CH oder N,

Y fehlt, CH₂, CO oder SO₂,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome, -CH=CH- oder -C=C- und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA,
SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar',
COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂,
(CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_m-Ar',
(CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_m-Het, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH,
C(=NH)NHCOOA oder C(=NH)NHCOOAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂,
COR⁹, oder S(O)₂A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

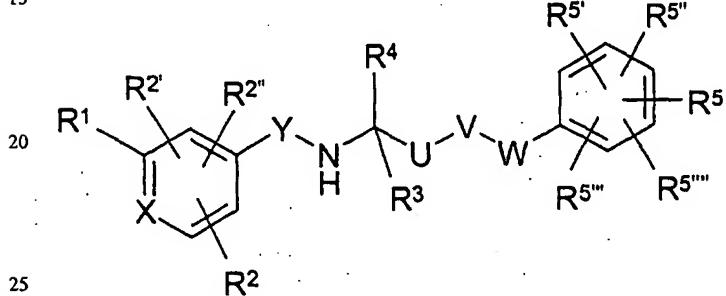
65

Het ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen,
über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃,

Best Available Copy

- SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂, CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert ist,
- 5 Py unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 1 oder 2,
10 m 0, 1 oder 2,
p 2, 3 oder 4
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
k) Verbindungen der Formel I

15

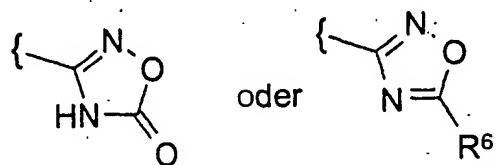


25

worin

- R¹ H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NNNH₂, C(=NH)NNHHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

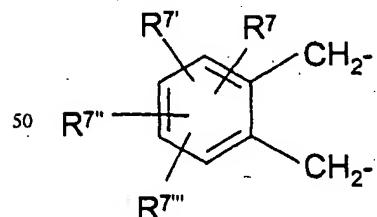
35



40

- R², R^{2'}, R^{2''} jeweils unabhängig voneinander H, A, CF₃, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA oder SO₂NA₂, R³ A, (CH₂)_n-Ar oder (CH₂)_n-Het, R⁴ A,
R³, R⁴ zusammen auch (CH₂)_p, (CH₂)_n-N(R⁸)-(CH₂)₂, (CH₂)₂-CH(NH₂)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-CH₂-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ oder

45



55

- R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''} jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOA, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Ar, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Het, Ar, Py oder R²,

50

- R⁶ OH, A oder Ar,
R⁷, R^{7'}, R^{7''}, R^{7'''} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA, COOH, COOA, COO(CH₂)_m-Ar, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

55

- R⁸ H, A, COA, COOA, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Ar, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Het, (CH₂)_m-CONH₂, (CH₂)_m-CONHA, (CH₂)_m-CONA₂, SO₂A oder SO₃H,

60

- R⁹ H, A oder Benzyl,

65

- U CO oder CH₂,

V NH oder CO,

- W fehlt oder CO,

- X CH oder N,

- Y fehlt, CH₂, CO oder SO₂,

Best Available Copy

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome, -CH=CH- oder -C≡C- und/oder 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr', (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA oder C(=NH)NHCOOAr' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹, oder S(O)₂A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het ein- oder zweikerniger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1–4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂, CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert ist,
 Py unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA oder NA₂ substituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1 oder 2,

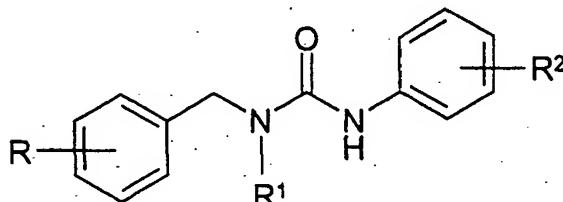
m 0, 1 oder 2,

p 2, 3, 4 oder 5

bedeuten,

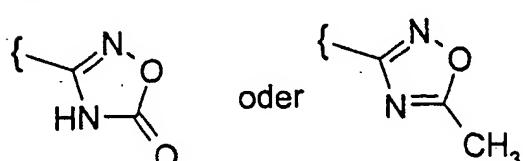
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

I) Verbindungen der Formel I



worin

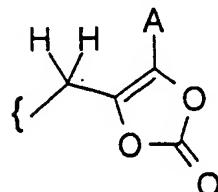
R CN, CH₂NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂, das auch einfach mit Ar', OH, O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, -COO(CH₂)_nNA₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_mHet, CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R¹ R⁴, Ar, Ar' oder X,

R² einfach durch SA, SOA, SO₂A, SONHA, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,

R³ CH₃Hal, OCOA oder



R⁴ Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH- Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

A H oder Alkyl mit 1–20 C-Atomen,

A' Alkyl mit 1–10 C-Atomen,

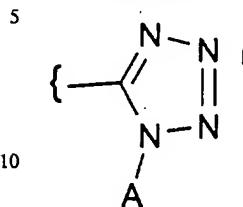
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A', OH, OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA', CONA'₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA' oder SO₂NA'₂ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' (CH₂)_n-Ar,

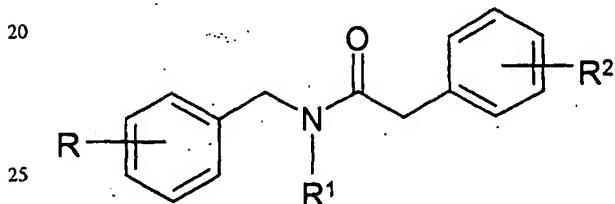
Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A', OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA',

Best Available Copy

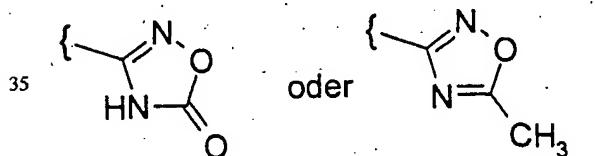
NHSO₂A', COOA, CONH₂, CONHA', CONA'₂, COA, SO₂NH₂, SA', SOA', SO₂A' und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
 X-(CH₂)_n-Y,
 Y-COOA oder



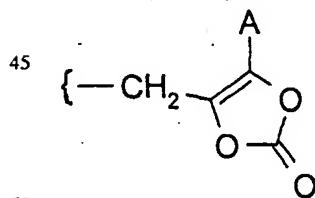
Hal F, Cl, Br oder I,
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 m 0 oder 1
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
 m) Verbindungen der Formel I



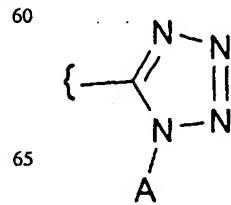
worin
 R CH₂NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, -OCOOA,
 30 OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³,
 COOA, COSA, COOAr, COOAr' oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



R¹ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar' oder X,
 40 R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA substituiertes Phenyl,
 R³ -C(Hal)₃, -O(C=O)A oder



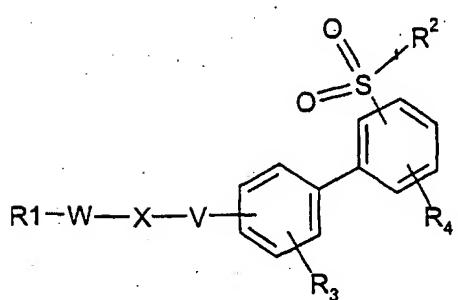
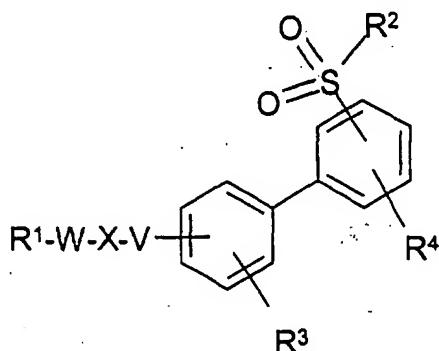
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA',
 S(O)_pA, S(O)_pNAA' substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
 Ar'-(CH₂)_n-Ar,
 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–20 C-Atomen,
 55 A' unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1–10 C-Atomen,
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
 X-(CH₂)_n-Y,
 Y-COOA oder



Hal F, Cl, Br oder I,

m 0 oder 1,
n 1, 2, 3; 4, 5 oder 6,
p 0, 1 oder 2
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
n) Verbindungen der Formel I

5

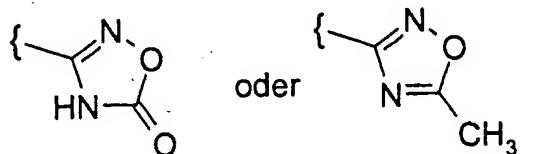
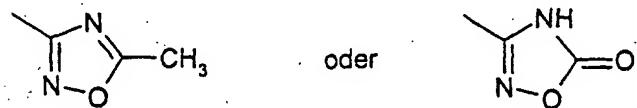


I

worin bedeuten:

R¹: durch -C(=NH)NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁶)₂-Ar'], -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NHC(=NH)-NH₂,

35



substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr' oder S(O)_nA substituiert sein kann;

50

R², -N(R⁵)₂, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵COOR⁵;

R³, R⁴: unabhängig voneinander, -H, -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr', -S(O)Ar', S(O)_nA;

55

R⁵: -H, -A, -C(R⁶R⁷)Ar' oder -C(R⁶R⁷)Het;

R⁶, R⁷: unabhängig voneinander -H, -A oder -(CH₂)₁-Ar';

R⁸ H oder A

X: -O-, -NR⁵-, -CONR⁵-, -N(SO₂Ar)-, -N(SO₂Het)-;

60

W: -(CR⁶R⁷)_n-, -OCR⁶R⁷-, 1,3-phenylen, 1,3-phenylen-C(R⁶)₂-, 1,4-phenylen, 1,4-phenylen-C(R⁶)₂-;

V: -(C(R⁶)₂)_m-;

A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O-oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch durch 1 bis 7 H-Atome durch F ersetzt sein können;

Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr', oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

65

Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, -COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶ oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

Het: einen ein-, zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-

Best Available Copy

Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, -COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶, -S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

5 I: 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

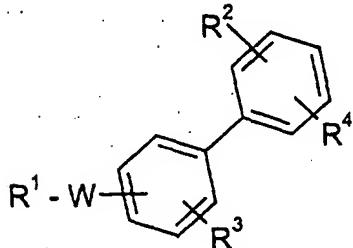
m: 0 oder 1;

n: 0, 1 oder 2;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

o) Verbindungen der Formel I

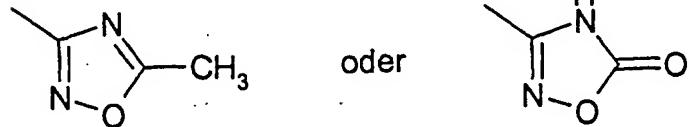
10



20 worin bedeuten:

R¹: durch -C(=NH)NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁷)₂]_n-Ar', -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, -NHC(=NH)-NH₂, -CON=C(NH₂)₂,

25



30 substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -COR⁷, -COAr' oder S(O)_nA substituiert sein kann;

R²; -S(O)_nA, -CF₃, -COOR⁷, -OA;

R³, R⁴: unabhängig voneinander, -H, -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁷, -COAr', -S(O)_nA;

35 R⁵ R⁶: unabhängig voneinander -H, -A, -[C(R⁷R⁸)_n]Ar' oder -[C(R⁷R⁸)_n]Het;

R⁷, R⁸: unabhängig voneinander -H oder -A;

W: -[C(R⁵R⁶)_m]CONR⁵[C(R⁵R⁶)_l]-, -OC(R⁵R⁶)CONR⁵[C(R⁵R⁶)_l]-,

A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1 bis 7 H-Atome durch -F ersetzt sein können;

40 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁷, -COAr', -SO₂NR⁵, -S(O)_nAr' oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁷COA, -NR⁷SO₂A, -COOR⁷, -CON(R⁷)₂, -COR⁷, -SO₂NR⁷ oder -S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

45 Het: einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclicus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁷COA, -NR⁷SO₂A, -COOR⁷, -CON(R⁷)₂, -COR⁷, -SO₂NR⁷, -S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

50 l: 0 oder 1;

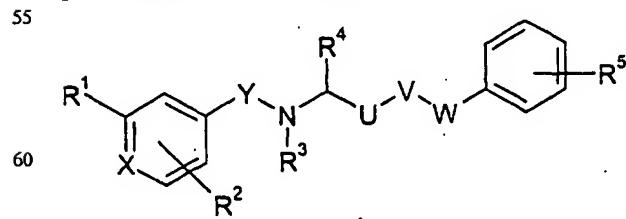
m: 1 oder 2;

n: 0, 1 oder 2;

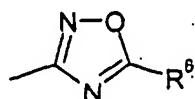
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

p) Verbindungen der Formel I

55



60 Q¹=



wobei bedeuten:

65 R¹ H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]NH₂, C[NH]NHA, C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA, C[NH]NOCOAr, C[NH]OA, C[NH]NHNH₂, C[NH]NHNHA, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Het, NHC[NH]NH₂, NHC[NH]NHC₂O, NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, Q1,

Best Available Copy

R² H, ein- oder mehrfach A, CF₃, Br, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NHSO₂A, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA,

R³ H, COH, COA, COCF₃, COOA, SO₂A

R⁴ H, A, -(CH₂)_n-Ar, -(CH₂)_n-Het, -(CH₂)_m-COOR⁷, -(CH₂)_m-CONHR⁷, -(CH₂)_n-S(O)_mA, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHCOOA, -(CH₂)_n-NHCOA, -(CH₂)_n-NHAR, -(CH₂)_n-NHC[NH]NH₂, -(CH₂)_n-C[A]OH-A, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-OA, -(CH₂)_n-OAr, -(CH₂)_n-OHet, -(CH₂)_n-OCOOA, -(CH₂)_n-OCOA, -(CH₂)_n-OCOAr, Ar, Het,

R⁵ -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-COOA, -(CH₂)_n-COO(CH₂)_nAr, Ar, Py oder R²,

R⁶ OH, A, Ar,

R⁷ H, A, Ar, Het,

U CO, CH₂,

V NH, CO, O,

W Bindung, CO,

X CH, N,

Y Bindung, CH₂, CO, SO₂,

n 1, 2,

m 0, 1, 2,

o, 1, 2, 3, 4, 5,

p 2, 3, 4,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen (linear, verzweigt, cyclisch), worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH- oder -C≡C-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF₃, Hal, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAR, COA, COAr, CH₂Ar, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NHA, -(CH₂)_m-NA₂, -(CH₂)_m-NHCHO, -(CH₂)_m-NHCOA, -(OH₂)_m-NHCOOA -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_mAr, -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_m-Het, -(CH₂)_m-Hal, -(CH₂)_m-Het, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

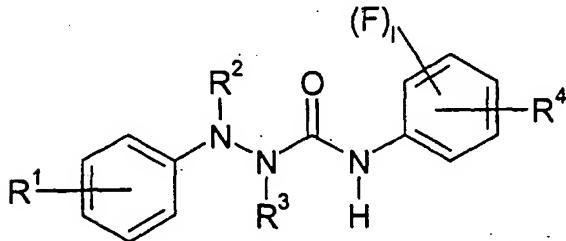
Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch A, CF₃, Hal, OH, OA, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-[CH₂]_m-Ar, CONH₂, CONHA, COA, COAr, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOOAr, und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Py 2-, 3- und/oder 4-Pyridyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert durch A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA, NA₂,

Hal F, Cl, Br, I,

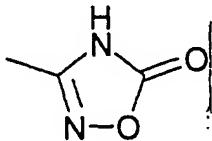
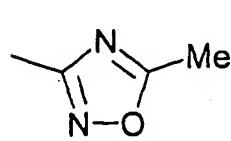
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,

q) Verbindungen der Formel I



wobei bedeutet:

R¹ -(CH₂)_n-NH₂, -CON=C(NH₂)₂, -NHC(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, das auch einfach mit -OH, -OCOOA, -OCOO(CH₂)_nN(A)₂, -OCOO(CH₂)_n-Het, -CO-C(A)₂-R⁵, -COOA, -COSA, -COOAr, -COOAr' oder durch



substituiert sein kann,

R² H, COOA,

R³ unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar', X oder Hal,

R⁴ mit S(O)_kA, S(O)_kNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN oder OA monosubstituiertes Phenyl,

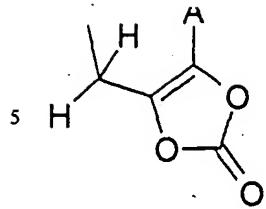
R⁵ -CHal₃, -O(C=O)A oder

40

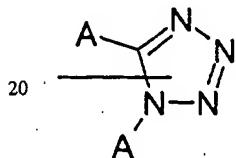
45

55

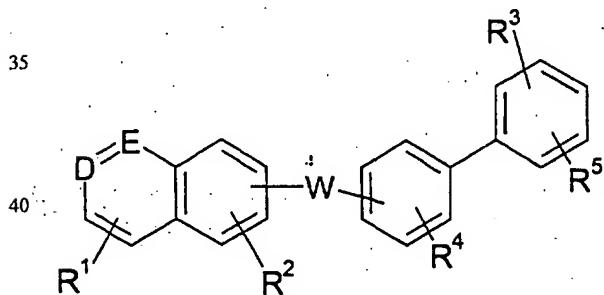
65



- 10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_nA, S(O)_nNH₂, S(O)_nNHA, S(O)_nNA₂ substituiertes Phenyl oder Naphthyl, Ar'-(CH₂)_n-Ar,
Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,
- 15 A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
X-(CH₂)_n-Y,



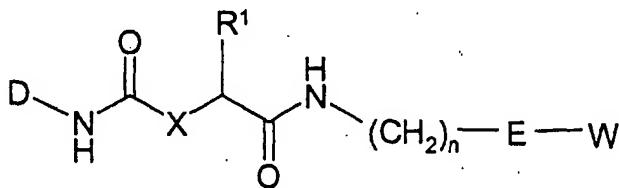
- 25 Y COOA,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
m 0 oder 1,
k 0, 1 oder 2,
30 1 O, 1, 2, 3 oder 4,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate,
r) Verbindungen der Formel I



- 45 worin bedeuten:
-D=E -N=C(NH₂)- oder -C(NH₂)=N-,
R¹, R² unabhängig voneinander H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', S(O)_nA,
R³ SO₂(NR⁶)₂, S(O)_nA, CF₃, COOR⁶, OA, CN,
- 50 R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', S(O)_nA,
R⁶ H, A, [C(R⁷)₂]_nAr' oder [C(R⁷)₂]_nHet,
R⁷ H oder A,
W CONR⁶C(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-, -NR⁶C(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-, -[C(R⁶)₂]_mCONR⁶[C(R⁶)₂]_l- oder
55 -OC(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-,
A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
Ar unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, Ar', Het, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', SO₂NR⁶, S(O)_nAr' oder S(O)_nA substituiertes
60 Phenyl oder Naphthyl,
Ar' unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CON(R⁷)₂, CORT, SO₂NR⁷ oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch A, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN,
65 Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CON(R⁷)₂, COR⁷, SO₂NR⁷, S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
Hal F, Cl, Br oder I,
n 0, 1 oder 2,

m 1 oder 2,
1 0 oder 1,
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate;
s) Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

15

R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann,

R² H oder A,

E Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann, oder Piperidin-1,4-diyl,

20

W Ar, Het oder N(R²)₂ und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,

X NH oder O,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

25

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)ₘA substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²OA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)ₘA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

n 0 oder 1,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

[0045] Andere bevorzugte Faktor Xa Inhibitoren sind z. B. die in den nachstehenden Dokumenten beschriebenen Verbindungen:

35

- a) in WO 97/30971, Seite 4, Zeile 5 bis Seite 13, Zeile 19;
- b) in EP 0 921 116 A1, Seite 2, Zeile 1 bis Zeile 51;
- c) in EP 0 540 051 B1, Seite 2, Zeile 41 bis Seite 3, Zeile 14;
- d) in EP 0 798 295 A1, Seite 69, Zeile 10 bis Seite 71, Seite 53;

40

[0046] Bevorzugte andere Verbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe Defibrotide, Desirudin oder Lepirudin.

[0047] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

45

[0048] In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R¹, R², R³, R⁴, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

50

[0049] Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

[0050] Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

55

[0051] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

[0052] Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

60

[0053] Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0054] Verbindungen der Formel II können z. B. durch Umsetzung mit POCl₃ aus Verbindungen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

65

[0055] Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

[0056] Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise

DU 100 00 225 11

Best Available Copy

des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

[0057] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylo; chlorierte Kohlenwassertoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -mono-ethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrite wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0058] Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z. B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

[0059] Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

[0060] Carbonsäuren können z. B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

[0061] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

[0062] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

[0063] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0064] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

[0065] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

[0066] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0067] Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-

[0068] phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

[0069] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Antithromboticum sowie enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0070] Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0071] Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

[0072] Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, all-

Best Available Copy

gemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

[0072] Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

[0073] Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der erfundungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

[0074] Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.

[0075] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an 5-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und
- (b) einer wirksamen Menge eines Antithromboticums.

[0076] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und des Antithromboticums gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

[0077] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

[0078] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

[0079] Massenspektrometrie (MS):

EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) ($M+H$)⁺

Beispiel 1

[0080] 1,9 g 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 2,3 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin ("A") in 20 ml N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

[0081] Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester; mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester; mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester; mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester; mit 2-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

[0082] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester; mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

Best Available Copy

Best Available Copy

mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

[0087] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

[0088] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin
mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

[0089] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;

mit 2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;

[0090] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin
mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;

[0091] Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin
mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;
mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

5

10

15

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Best Available Copy

4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;
mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester;
mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
5 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Beispiel 2

- 10 [0092] 2,2 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in 20 ml Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 10 ml 32%iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20%iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 2,0 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 229°.
- [0093] Die ausgefallenen Kristalle werden in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5 g Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 1,35 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 135°.
- [0094] Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:
- 20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
25 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 30 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 142°;
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 40 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 114°;
- 45 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 50 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 165°; Ethanolaminsalz, F. 112°;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 55 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 60 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;
- 65 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Etha-

Best Available Copy

nolaminsalz, F. 130°;
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 5
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 137°;
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 10
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure; 15
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure; 20
 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;
 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°; 30
 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 133°;
 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 135°;
 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 165°; 25
 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 162°.

Beispiel 3

[0095] 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

[0096] Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid. 35

Beispiel 4

[0097] 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril. 40

Beispiel 5

[0098] Analog zu den Beispielen 1 und 2 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten 45
 6-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-hexansäure, F. 165°;

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 150°;

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 130°; 50

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;

5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-vaieriansäure, F. 179°; 55

5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz F. 136°;

5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 118°;

2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 119°; 60

2-[4-(4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, F. 214°.

[0099] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Injektionsgläser

- 5 [0100] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I, 100 g des Antithromboticums und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

10

Beispiel B

Suppositorien

- [0101] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I, von 20 g eines Antithromboticums mit 15 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

20

Beispiel C

Lösung

- [0102] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 1 g eines Antithromboticums, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D

Salbe

- [0103] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I, 500 mg eines Antithromboticums mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E

Tabletten

- [0104] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formen I, 1 kg eines Antithromboticums, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 40 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

45

Beispiel F

Dragees

- [0105] Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

50

Beispiel G

Kapseln

- [0106] 2 kg Wirkstoff der Formel I und 2 kg eines Antithromboticums werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

55

Beispiel H

Ampullen

- [0107] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I und 1 kg eines Antithromboticums in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

65

Beispiel I

Inhalations-Spray

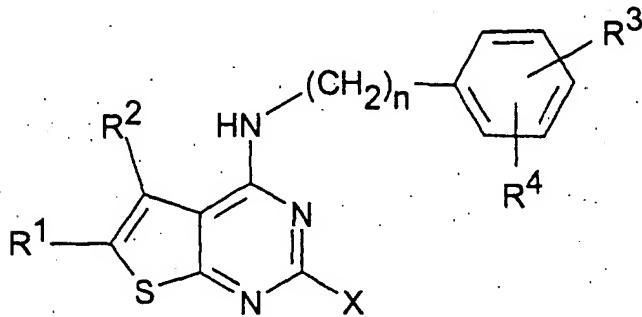
- [0108] Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I und 14 g eines Antithromboticums in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und

Best Available Copy

füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäß mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer und/oder dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.
2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1 enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R oder R² immer ≠ H ist,
R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵ oder R⁶,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder C₆H₄-(CH₂)_m,

R⁶ Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin X durch COOH oder COOA substituiertes R⁵ oder R⁶ bedeutet; und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,
R³ und R⁴ zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH oder COOA, substituiertes R⁵ oder R⁶ bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,
R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal, R³ und R⁴ zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH oder COOA substituiertes R⁵ oder R⁶,

n 1 oder 2

bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R³ und R⁴ zusammen auch -O-CH₂-O-,

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder -C₆H₄-CH₂-,

R⁷ COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2

bedeuten;

Best Available Copy

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R³ und R⁴ zusammen auch -O-CH₂-O-,

X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵,

R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen; oder -C₆H₄-CH₂-,

R⁷ COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 und

n 1 oder 2

bedeuten;

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Antithromboticum.

8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 ausgewählt aus der Gruppe

(a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propiionsäure;

(b) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(c) 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

(f) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

(g) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(h) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(i) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;

(k) 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure.

9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, enthaltend mindestens

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und mindestens ein Antithromboticum.

10. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 9, worin das Antithromboticum ausgewählt ist aus der Gruppe der Vitamin K Antagonisten, Heparinverbindungen, Thrombozytenaggregationshemmer, Enzyme, Faktor Xa Inhibitoren, Faktor VIIa Inhibitoren, andere antithrombotische Agenzen.

11. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Vitamin K Antagonisten ausgewählt sind aus der Gruppe Dicoumarol, Phenindione, Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol, Ethyl-biscoumacetat, Clorindione, Diphenadione, Tioclomarol.

12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Heparinverbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe Heparin, Antithrombin III, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Danaparoid, Tinzaparin, Sulodexide.

13. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Thrombozytenaggregationshemmer ausgewählt sind aus der Gruppe Ditazole, Cloricromen, Picotamide, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetylsalicylsäure, Dipyridamole, Calcium carbassalat, Epoprostenol, Indobufen, Iloprost, Abciximab, Tirofiban, Aloxiprin, Intrifiban.

14. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei die Enzyme ausgewählt sind aus der Gruppe Streptokinase, Alteplase, Anistreplase, Urokinase, Fibrinolysin, Brinase, Reteplase, Saruplase.

15. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei andere antithrombotische Agenzen ausgewählt sind aus der Gruppe Defibrotide, Desirudin, Lepirudin.

16. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, wobei das Antithromboticum ausgewählt ist aus der Gruppe der Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten.

17. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

18. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-

Best Available Copy

[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und
(b) einer wirksamen Menge eines Antithromboticum.

21. Verwendung von 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.